

Rec'd PCT/PTO 14 JAN 2005

10/521358 #5

PCT/EP 03/07653

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 26 AUG 2003

WIPO

PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 32 202.3

Anmeldetag: 16. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Dr.-Ing. Helmut Herz und
Dr.-Ing. Klaus Kaufmann, Oberschleißheim/DE

Bezeichnung: Probenbehandlungsstation

IPC: B 01 L, G 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Beschreibung

Probenbehandlungsstation

5

Die Erfindung betrifft eine Probenbehandlungsstation, welche folgendes enthält:

eine Gerätebasisplatte;

10

eine gegenüber dieser vertikal abgestützten und in einer Horizontalebene beweglichen Schütteltischplatte;

15

einem zwischen diesem beiden Platten angeordneten und mit ihnen gekoppelten Schüttelantrieb zur Horizontalbewegung der Schütteltischplatte im wesentlichen ausschließlich translatorisch, mit Mitteln zur Stillsetzung der Schütteltischplatte in einer präzisen Ruhestellung;

20

einer auf der Schütteltischplatte vorgesehenen Mikrotiterplattenhalterung; und

einer in die Halterung entnehmbar eingesetzten, eine Vielzahl von Probenbehältnissen aufweisenden Mikrotiterplatte, deren Probenbehältnisse mittels einer automatisch betätigten Befüllungs- und Entnahmeeinrichtung mit Proben befüllbar bzw. entleerbar sind.

25

Probenbehandlungsstationen dieser Art sind aus der deutschen Gebrauchsmusterschrift 200 18 633.7 an sich bekannt.

30

Zum besseren Verständnis der Erfindung seien folgende allgemeine Betrachtungen vorausgeschickt.



In der Pharma-Forschung, der chemischen Synthese von Wirkstoffen, in der Mikrobiologie, der Züchtung von Zellen in Nährlösungen, bei der Analyse beispielsweise von Blut oder Gewebeproben und dergleichen, besteht seit Jahren der Trend zu immer geringeren Probemengen und der Parallelverarbeitung einer größer werdenden Zahl von unterschiedlichen Einzelproben unter in engen Grenzen gleichen Bedingungen. Die Handhabung dieser großen Zahl von Einzelproben wurde durch den Einsatz von Pipettier-Roboter-Stationen, von Positionierungs-Robotern, von vollautomatischen Analyse-Systemen und der Entwicklung der zugehörigen Software ermöglicht. Die Außenabmessungen von Probenbehältniseinheiten, sogenannten Mikrotiterplatten, wurden im Zuge der Vereinheitlichung von Probenbehandlungsmethoden standardisiert. Die Mikrotiterplatten haben je nach Bedarf 24 Probenbehältnisse im Milliliter-Bereich oder 96 Probenbehältnisse im 100-Mikroliter-Bereich oder 384 Probenbehältnisse im 10-Mikroliter-Bereich oder gar 1536 Probenbehältnisse im Mikroliter-Bereich. Bei den Mikrotiterplatten handelt es sich zum größten Teil um Kunststoff-Einwegartikel, nachdem ihre Sterilisierung oder vollständige Reinigung zur Wiederverwendung nur schwer zu erreichen ist.

Eine der wichtigsten Behandlungsmaßnahmen stellt die gute Durchmischung der Proben in den einzelnen Behältnissen dar, welche um so schwieriger wird, je geringer das Probenvolumen ist.

Eine weitere sehr wichtige Behandlungsmaßnahme ist auch die Wärmebehandlung der Proben in den Probenbehältnissen jeweils unter weitestgehend gleichen Bedingungen, also das entweder wahlweise oder in bestimmter Folge durchgeführte Erwärmen, Abkühlen oder Temperieren der Proben, sowie das Aufkonzentrieren durch Abdampfenlassen einer Suspensionsflüssigkeit oder eines Lösungsmittels, was ebenfalls unter weitestgehend gleichen Bedingungen in den einzelnen Probenbehältnissen zu geschehen hat.

Um wäßrige oder andersartige Suspensionsflüssigkeiten und wäßrige oder andersartige Lösungsmittel zu verdampfen und die in Suspension vorliegenden Inhaltsstoffe



oder die gelösten Inhaltsstoffe zu konzentrieren, hat man bisher im wesentlichen zwei unterschiedliche Verfahren angewendet, nämlich das Sieden der Proben unter Zufuhr von Heizleistung und das Anblasen der Proben mit Luft oder Inertgas zur Beschleunigung der Verdunstung.

5

Oft liegen Inhaltsstoffe vor, die beim Sieden unter Normaldruck (etwa 100°C bei wäßrigen Suspensions- oder Lösungsmitteln) zerstört werden, weshalb ein schonendes Aufkonzentrieren etwa durch Anblasen mit Luft zur Beschleunigung der Verdunstung bevorzugt wird.

10

Es ist jedoch auch die Methode bekannt, die Proben in einer Vakuumkammer siedend zu lassen, derart, daß beispielsweise wäßrige Suspensions- oder Lösungsmittel bei einem Druck von 20 mbar bei etwa 20°C siedend. Hierbei besteht jedoch das Problem einer Blasenbildung und eines Siedeverzugs, was unausweichlich zu einem Überkochen der Proben in den Probenbehältnissen über den Behältnisrand hinaus und zu einem Schäumen der Probe führt. Dieser Erscheinung versuchte man durch die Probenbehandlung in einer Zentrifuge zu begegnen, da bei geeigneten Beschleunigungen aufsteigende Blasen zerplatzen oder aufgrund des Schwerfeldes die aufsteigenden Blasen in der Probe klein bleiben.

20

Es zeigt sich jedoch, daß die einzelnen Probenbehandlungsmaßnahmen an in die Probenbehältnisse von Mikrotiterplatten eingefüllten Proben, nämlich das Durchmischen durch Schütteln, verschiedene Wärmebehandlungsmaßnahmen, das Aufkonzentrieren und beispielsweise auch das Separieren von Inhaltsstoffen durch Magnetperlenbehandlung und dergleichen, bisher eine Reihe von Probenbehandlungsstationen erforderlich machten, welche entweder von Hand oder durch eine Mehrzahl von Roboter-Manipulatoren zu bedienen waren und demgemäß einen großen Platzaufwand und Kostenaufwand bedingten.

30

Durch die Erfindung soll die Aufgabe gelöst werden, eine Probenbehandlungsstation der eingangs definierten Art so auszugestalten, daß an einem Ort und mit einer Ge-



räteeinheit die in die Probenbehältnisse einer Mikrotiterplatte eingefüllten Proben nicht nur durch Schütteln intensiv durchmischt, sondern auch einer Vakuumbehandlung unterzogen werden können, ohne daß die Mikrotiterplattenhandhabung und die automatische Probenbefüllung und Probenentnahme, beispielsweise durch eine Roboter-Pipettiereinrichtung behindert oder unmöglich gemacht wird, und ferner, ohne daß die betreffende Mikrotiterplatte durch mehrere unterschiedliche Behandlungsstationen geführt werden muß.

10 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst, wobei also über der Mikrotiterplatte eine diese überspannende Evakuierplatten-
einheit abnehmbar angeordnet ist, die so abdichtbar ausgebildet ist, daß sie in allen Probenbehältnissen der Mikrotiterplatte ein Vakuum zu erzeugen gestattet, und die über Anschlüsse der Gerätebasisplatte steuerbar mit einer Vakuumquelle bzw. einer Belüftungsquelle verbindbar ist.

15

Der einer Bahandlungsstation der hier angegebenen Art zugrunde liegende Konstruktionsgedanke sieht vor, die Behandlungsstation aus einem über der Gerätebasis und/oder der Schütteltischplatte aufgebauten Stapel von plattenartigen Geräteeinheiten aufzubauen, die sämtlich an ihrem Rand mit Eingriffselementen zur Zusammenwirkung mit dem Manipulator eines einzigen Roboters versehen sind und in gewünschter Auswahl aufstapelbar bzw. voneinander trennbar sind, wobei einzelne plattenartige Geräteeinheiten mit Dichtungen zur Randabdichtung gegenüber den benachbarten plattenartigen Geräteeinheiten sowie auch mit Dichtungen zur Abdichtung von Durchführungs-
20 kanalanordnungen versehen sind und diese Dichtungen in erster Linie durch Wirksamwerden eines Vakuums zwischen den plattenartigen Geräteeinheiten ihre Abdichtwirkung
25 entfalten und bei Belüftung der Vakuumräume ein einfaches Lösen der zuvor abgedichteten plattenartigen Geräteeinheiten voneinander ermöglichen.

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Probenbehandlungsstation
30 der hier angegebenen Art sind in den dem anliegenden Anspruch 1 nachgeordneten Pa-



tentansprüchen gekennzeichnet, deren Inhalt hierdurch ausdrücklich zum Bestandteil der Beschreibung gemacht wird, ohne an dieser Stelle den Wortlaut zu wiederholen.

5 Zwar sind diese Ansprüche, wie soeben gesagt, dem Anspruch 1 nachgeordnet, doch beinhalten sie durchaus Merkmale und Merkmalskombinationen, die unabhängig von den Merkmalen des Anspruches 1 von selbständiger erfinderischer Bedeutung sind, worauf in der nachfolgenden Beschreibung im Einzelnen eingegangen wird.

10 Nachfolgend wird die Erfindung anhand einiger Ausführungsformen unter Bezugnahme auf die Zeichnung beschrieben, in welcher:

15 Fig. 1 eine schematische perspektivische, ausschnittsweise Darstellung einer Probenbehandlungsstation der hier betrachteten allgemeinen Art ist, wobei die Mikrotiterplatte von der Schütteltischplatte abgehoben dargestellt ist;

Fig. 2 eine perspektivische, schematisch ausschnittsweise Darstellung einer ersten Ausführungsform der Erfindung ist;

20 Fig. 3 eine zweite Ausführungsform einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art in ähnlicher Darstellungsweise wie in Fig. 2 wiedergibt;

25 Fig. 4 eine dritte Ausführungsform einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art in ähnlicher Darstellungsweise wie Fig. 2 und Fig. 3 zeigt;

30 Fig. 5A und 5B schematisierte Vertikalschnittdarstellungen des linken Teiles bzw. des rechten Teiles einer Weiterbildung einer Probenbehandlungsstation der grundsätzlichen Konstruktion nach Fig. 2 zeigen;



5. Fig. 6 eine perspektivische schematische, ausschnittsweise Darstellung einer Einzelheit einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art wiedergibt, wobei diese Einzelheit als Weiterbildung in Probenbehandlungsstationen nach den Fig. 2 bis 5B vorgesehen sein kann; und

10 Fig. 7 eine schematische ausschnittsweise Vertikalschnittdarstellung einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art in der grundsätzlichen Ausbildung gemäß Fig. 4 mit einer Reihe von Weiterbildungen und Ergänzungen zur Durchführung zusätzlicher Behandlungsmaßnahmen.

15 Fig. 1 zeigt eine Probenbehandlungsstation mit einer Gerätebasisplatte 1, über welcher durch eine Schwenkstützenkonstruktion mit einer Reihe von der Gerätebasisplatte 1 aufragenden Schwenkstützen, von denen in Fig. 1 eine bei 2 schematisch angedeutet ist, eine gegenüber der Gerätebasisplatte 1 vertikal abgestützte und in einer Horizontalebene bewegliche Schütteltischplatte 3 angeordnet ist. Zwischen der Gerätebasisplatte und der Schütteltischplatte befindet sich ein elektromagnetischer Schüttelantrieb 4 zur Horizontalbewegung der Schütteltischplatte 3 im wesentlichen ausschließlich translatorisch gegenüber der Geräteplatte 1. Der Schüttelantrieb 4, beispielsweise zur Erzeugung kreisförmiger translatorischer Bewegungen der Schütteltischplatte 3 gegenüber der Gerätebasis 1, kann, wie in der bereits zuvor erwähnten deutschen Gebrauchsmusterschrift 200 18 633.7 beschrieben ist, ausgebildet sein, so daß sich eine ins
20 einzelne gehende Beschreibung des Schüttelantriebs 4 hier erübrigt.

25

Bedeutsam ist jedoch, daß beispielsweise durch besondere Ausbildung der Schwenkstützen 2 oder durch federbelastete Indexstifte, die zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 wirksam sind, oder auch durch eine in bestimmter Weise gesteuerte Erregung des elektromagnetischen Schüttelantriebs 4 während eines
30 Ruhezustandes, dafür Sorge getragen ist, daß die Schütteltischplatte in einer präzisen Ruhestellung gegenüber der Gerätebasisplatte stillgesetzt wird, sobald die Schüttelbe-



wegungen der Schütteltischplatte beendet sind. Die Bedeutsamkeit der Mittel zum Stillsetzen der Schütteltischplatte in einer präzisen Ruhestellung ergibt sich aus der Notwendigkeit der automatischen Befüllung und Entleerung einer Vielzahl von Probenbehältnissen mittels einer roboterbetätigten Pipettiereinrichtung, deren Pipetten
5 auf die präzise positionierten Behältnismündungen treffen müssen.

Auf der Schütteltischplatte 3 befindet sich eine Mikrotiterplattenhalterung 5 in Gestalt von am Rand der Schütteltischplatte 3 angeordneten Haltewinkeln, die nahe den Ecken der Schütteltischplatte angeordnet sind und zwischen sich eine Haltefläche
10 definieren, über der eine Mikrotiterplatte 6 durch Einsetzen zwischen die Haltewinkel der Mikrotiterplattenhalterung positioniert werden kann. Die Mikrotiterplattenhalterung kann mit Rastmitteln auf der nach einwärts weisenden Seite der Haltewinkel oder mit elastisch nachgiebigen Wänden dieser Haltewinkel ausgestattet sein, um die Mikrotiterplatte 6 gegen einen bestimmten Reibungswiderstand oder Rastwiderstand auf die
15 Schütteltischplatte 3 aufsetzen zu können und gegen die genannten Widerstände, beispielsweise mittels des Manipulators eines Rotors, von der Schütteltischplatte 3 abheben zu können.

Die Mikrotiterplatte 6 weist eine Vielzahl von Probenbehältnissen 7 auf, deren Innenraum mittels einer automatisch betätigten Befüllungs- und Entnahmeeinrichtung, beispielsweise einer Pipettiereinrichtung mit einer Vielzahl von Befüllung- und Entnahmepipetten, mit Proben befüllbar bzw. nach Behandlung wieder entleerbar sind. Die roboterbetätigte und in ihrer Funktion rechnergesteuerte Pipettiereinrichtung ist in der Zeichnung aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt, dem Fachmann jedoch auf
20 diesem Gebiete bekannt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Probenbehandlungsstation der anhand von Fig. 1 beschriebenen allgemeinen Art. Es sei hier bemerkt, daß die in der Zeichnung gewählten Größenverhältnisse und Abmessungen keinen Anspruch auf Maßstäblichkeit
30 erheben und daß insbesondere auch die Lage und Querschnittsdimensionierung von Zuleitungen und Ableitungen für Wärmetauschmittel, Dämpfe oder Gase in der Zeich-



nung mitunter aus Darstellungsgründen an bestimmten Orten, insbesondere mit Bezug auf die Aufsicht, einzelner plattenartiger Geräteeinheiten gewählt ist, praktisch jedoch in einer Aufsicht der betreffenden plattenförmigen Geräteeinheit auch weit auseinanderliegend gewählt sei kann.

5

Fig. 2 zeigt eine erste Ausführungsform einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art mit dem grundsätzlichen Aufbau gemäß Fig. 1, wobei wiederum eine Gerätebasisplatte 1, ein mit dieser und einer Schütteltischplatte 3 gekoppelter Schüttelantrieb 4 und ein auf die Schütteltischplatte 3 abnehmbar aufgesetzte Mikrotiterplatte 6 vorgesehen sind.

10

Über der Mikrotiterplatte 6 befindet sich eine diese überspannende Evakuierplatteneinheit 8 in Gestalt einer Haube, die eine Deckplatte 9 sowie an diese einstückig anschließende seitliche Wände 10 aufweist, deren unterer Rand gegenüber der gasdicht zur Umgebung hin ausgebildeten Gerätebasisplatte 1 über eine rundumlaufende Dichtleiste 11 dicht abgeschlossen ist, wenn die Evakuierplatteneinheit 8 über die Schütteltischplatte 3 und die Mikrotiterplatte 6 gestülpt ist.

15

Im Bereich des Randes der nach oben weisenden Fläche zwischen der gegenüber den Gerätebasisplatte 1 zurückgesetzten Schütteltischplatte 3 und den Innenwänden der Evakuierplatteneinheit 8 befinden sich eine Mündungsöffnung 12 eines durch die Gerätebasisplatte 1 geführten Evakuierkanals 13, über den die Gerätebasisplatte 1 mittels eines schematisch angedeuteten Anschlusses 14 mit einer Vakuumpumpe verbindbar ist, sowie ferner eine Mündungsöffnung 15 eines durch die Gerätebasisplatte 1 geführten Belüftungskanal 16, über den die Gerätebasisplatte 1 mittels eines Anschlusses 17 mit einer Belüftungseinrichtung verbindbar ist. Im Leitungszug zur Vakuumpumpe und zu der Belüftungsquelle können Steuermittel und Meßeinrichtungen vorgesehen sein, welche in Fig. 2 zur Vereinfachung der Darstellung nicht gezeigt sind.

20

25

30

An den Seitenrändern der Mikrotiterplatte 6 befinden sich in Fig. 2 schematisch angedeutete Angriffsorgane zur Zusammenwirkung mit einem Roboter-Manipulator,



wobei diese Angriffsorgane, beispielsweise in Gestalt von Randausnehmungen, mit 18 bezeichnet sind. In entsprechender Weise sind an den Seitenwänden 10 der Evakuierplatteneinheit 8 Angriffsorgane 19 vorgesehen.

5 Ist also beispielsweise durch einen Roboter-Manipulator die Mikrotiterplatte 6 zwischen die Haltewinkel 5 der Mikrotiterplattenhalterung eingesetzt worden, was bei von der Gerätebasisplatte 1 abgenommener Evakuierplatteneinheit 8 geschieht, so kann danach mittels einer Pipettiereinrichtung ein Befüllen der Probenbehältnisse 7 der Mikrotiterplatte 6 geschehen, falls dies nicht zuvor bereits vor Einsetzen der Mikrotiterplatte 6 in die Mikrotiterplattenhalterung geschehen ist.

10 Sodann wird die Evakuierplatteneinheit 8 über die Schütteltischplatte 3 und die befüllte Mikrotiterplatte 6 gestülpt, so daß die rundumlaufende Dichtung 11 am unteren Rand der Seitenwände 10 auf der nach oben weisenden Fläche der Gerätebasisplatte 1
15 aufliegt.

20 Wird jetzt die Verbindung des Innenraumes der Evakuierplatteneinheit 8 zu einer Vakuumquelle über den Anschluß 14, den Evakuierungskanal 13 und die Mündungsöffnung 12 hergestellt, so saugt sich bei abgesperrtem Belüftungskanal 16 die Evakuierplatteneinheit 8 an der Gerätebasisplatteneinheit fest und es wird ein Vakuum im Innenraum der Evakuierplatteneinheit 8 erzeugt, das über sämtlichen Probenbehältnissen 7 wirksam ist. Dieses Vakuum kann so eingestellt werden, daß selbst bei Umgebungstemperatur (beispielsweise 20°C) der Inhalt der Probenbehältnisse 7 zum Sieden kommt, derart, daß Suspensionsträgerflüssigkeit oder Lösungsflüssigkeit in den Proben innerhalb der Probenbehältnisse 7 verdampft und die Proben aufkonzentriert werden.
25

Durch gleichzeitiges Einschalten des Schüttelantriebs 4 wird erreicht, daß die Proben an den Innenwänden der Probenbehältnisse 7 kreisen und dadurch gegenüber der evakuierten Umgebung innerhalb der Evakuierplatteneinheit 8 eine große Oberfläche
30 darbieten. Zusätzlich hat die Schüttelbewegung aufgrund der auf die Proben wirkenden Zentrifugalkräfte den Effekt, daß eine Blasenbildung oder Schaumbildung in den Pro-



ben beim Sieden unter vermindertem Druck eingeschränkt und ein Siedeverzug vermieden wird. Hierauf war eingangs schon eingegangen worden.

Die Ausführungsform nach Fig. 3 unterscheidet sich von derjenigen nach Fig. 2 in erster Linie dadurch, daß die Evakuierplatteneinheit 8, welche die Oberseite der Mikrotiterplatte 6 überspannt, hier mit ihren Seitenwänden 10 nach abwärts zu einem außerhalb des Randes der Mikrotiterplatte gelegenen, rundumlaufenden, nach oben weisenden Randbereich der Schütteltischplatte 3 reicht und gegenüber dieser, welche gegenüber der Umgebung strömungsmitteldicht ausgebildet ist, durch eine rundumlaufende Dichtung 11 abgedichtet werden kann. Im Randbereich der Oberseite der Schütteltischplatte 3 zwischen den Seitenrändern der Mikrotiterplatte 6 und der Innenwand der Seitenwände 10 der Evakuierplatteneinheit 8 befinden sich die Mündungsöffnung 12 eines Evakuierkanales 13 und die Mündungsöffnung 15 eines Belüftungskanales 16, wobei aber im Verlauf des Evakuierkanales 13 zwischen der Mündungsöffnung 12 und dem Anschluß 14 an der Gerätebasisplatte 1 bei der Ausführungsform nach Fig. 3 ein elastisch verformbarer Kanalabschnitt 20 vorgesehen ist, und im Verlauf des Belüftungskanales 16 zwischen der Mündungsöffnung 15 und dem Anschluß 17 der Gerätebasisplatte 1 ein elastisch verformbarer Kanalabschnitt 21 vorgesehen ist. Die elastisch verformbaren Kanalabschnitte 20 und 21, welche beispielsweise die Gestalt flexibler Schlauchabschnitte haben, dienen zum Herstellen der Vakuumverbindung bzw. Belüftungsverbindung unter Ausgleich der horizontalen Schüttelbewegungen zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 bei in Betrieb befindlichem Schüttelantrieb 4.

Im übrigen sind auch bei der Ausführungsform nach Fig. 3 an den Seitenrändern der Mikrotiterplatte 6 und an den Seitenwänden 10 der Evakuierplatteneinheit 8 Roboter-Manipulator-Angriffsorgane 18 bzw. 19 vorgesehen, deren Funktion im Zusammenhang mit der Beschreibung der Ausführungsform nach Fig. 2 schon erläutert wurde.

Fig. 4 zeigt eine Ausführungsform, bei der die Evakuierplatteneinheit 8 in Aufsicht im wesentlichen mit der Mikrotiterplatte 6 fluchtet und gegenüber deren die Mündungsöffnung 12 eines Evakuierkanales 13 und die Mündungsöffnung 15 eines Belüftungskanales 16, wobei aber im Verlauf des Evakuierkanales 13 zwischen der Mündungsöffnung 12 und dem Anschluß 14 an der Gerätebasisplatte 1 bei der Ausführungsform nach Fig. 3 ein elastisch verformbarer Kanalabschnitt 20 vorgesehen ist, und im Verlauf des Belüftungskanales 16 zwischen der Mündungsöffnung 15 und dem Anschluß 17 der Gerätebasisplatte 1 ein elastisch verformbarer Kanalabschnitt 21 vorgesehen ist. Die elastisch verformbaren Kanalabschnitte 20 und 21, welche beispielsweise die Gestalt flexibler Schlauchabschnitte haben, dienen zum Herstellen der Vakuumverbindung bzw. Belüftungsverbindung unter Ausgleich der horizontalen Schüttelbewegungen zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 bei in Betrieb befindlichem Schüttelantrieb 4.



dungen der Probenbehälter 7 umgebenden, nach oben weisenden Rand mittels einer Dichtung 11 am unteren Rand der Seitenwände 10 abgedichtet werden kann, sobald der Innenraum der Evakuierplatteneinheit 8 evakuiert wird.

5 In einem nicht von den Mündungen der Probenbehälter 7 eingenommenen Bereich der Mikrotiterplatte 6 ist diese mit Durchführungs kanalabschnitten versehen, deren obere Enden von den wiederum mit 12 und 15 bezeichneten Mündungsöffnungen gebildet sind und die mit entsprechenden Durchführungs kanalabschnitten fluchten und über Ringdichtungen in der Trennfläche abgedichtet sind, wobei diese weiteren Durchführungs kanalabschnitte nach abwärts durch die Schütteltischplatte 3 verlaufen. Diese durch die Schütteltischplatte 3 verlaufenden Durchführungs kanalabschnitte gehen dann in die flexiblen Kanalabschnitte 20 bzw. 21 des Evakuierungskanals 13 bzw. des Belüftungskanals 16 über, um die Schüttelbewegungen zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 auszugleichen, derart, daß wiederum schließlich die Mündungsöffnung 12 mit dem Anschluß 14 für die Vakuumquelle und die Mündungsöffnung 15 mit dem Anschluß 17 für die Belüftungsquelle in Verbindung gesetzt werden. Im übrigen entsprechen Aufbau und Wirkungsweise der Ausführungsform nach Fig. 4, auch bezüglich der Roboter-Manipulator-Angriffsorgane 18 und 19, im Aufbau bzw. der Wirkungsweise den zuvor beschriebenen Ausführungsformen.

20 Es sei hier angemerkt, daß aus Gründen der übersichtlichen Darstellung die Vertikalabmessungen insbesondere der Evakuierplatteneinheit 8 und auch der Schütteltischplatte 3 stark übertrieben dargestellt sind. Praktisch ist jedenfalls darauf Wert gelegt, daß der Schwerpunkt der durch den Schüttelantrieb 4 translatorisch bewegten Massen vergleichsweise wenig über den Schüttelantrieb 4 aufragt, um ein durch Trägheitskräfte bewirktes Aufkippen des Schütteltisches und darauf angeordneter plattenförmiger Bauteile und Massen zu vermeiden.

30 Zu den Ausführungsformen nach den Figuren 2 bis 4 sowie auch den nachfolgend zu beschreibenden Ausführungsformen ist allgemein noch zu sagen, daß selbstverständlich zwischen den aufeinandersetzbaren bzw. voneinander abhebbaren plattenförmigen



Geräteeinheiten Indexmittel zur präzisen Ausrichtung vorgesehen sind, etwa Indexstifte und Index-Bohrungen, übergreifende Flanschteile und dergleichen, wobei aber in den Zeichnungen diesbezügliche Einzelheiten weitestgehend zur Vereinfachung der Darstellung weggelassen sind.

5

In den Figuren 5A und 5B ist im Vertikalschnitt, teilweise schematisch, der rechte Teil bzw. der linke Teil einer Ausführungsform des grundsätzlichen Aufbaus nach Fig. 2 gezeigt, wobei jedoch die Probenbehandlungsstation nach den Figuren 5A und 5B aufgrund bestimmter Weiterbildungen und besonderer Ausgestaltungen eine Reihe zusätzlicher Funktionen und besonderer Behandlungsmaßnahmen ermöglicht.

10

Die Ausführungsform nach den Figuren 5A und 5B enthält wiederum eine Gerätebasisplatte 1, eine Schütteltischplatte 3, einen zwischen diesen beiden Platten wirksamen Schüttelantrieb 4 und auf der Schütteltischplatte 3 vorgesehene Haltemittel zum lösbaren Aufsetzen einer Mikrotiterplatte 6. Schwingstützen nach der Art der Bauelemente 2 von Fig. 1 sind in der Darstellung nach den Figuren 5A und 5B ebenso weggelassen wie in der Darstellung nach den Figuren 2 bis 4, sind jedoch in Bereichen außerhalb der für die Darstellung gewählten Querschnittsebene vorgesehen, um die Schütteltischplatte 3 vertikal und in einer horizontalen Ebene beweglich abzustützen.

15

20

In die Gerätebasisplatte 1 ist ein Evakuierungskanal 13 eingeformt, der zu einer Mündungsöffnung 12 auf der Oberseite der Gerätebasisplatte 1 führt. Auf die Gerätebasisplatte ist eine haubenförmige Evakuierungsplatteneinheit 8 aufgesetzt, welche Seitenwände 10 aufweist, an deren unterem Ende eine rundumlaufende Dichtung 11 für eine vakuumdichte Abdichtung gegenüber der Gerätebasisplatte 1 sorgt, sobald der Evakuierungskanal 13 an eine Vakuumquelle angeschlossen ist und die Evakuierungsplatteneinheit 8 gegen die Gerätebasisplatte 1 ansaugt. Bei der Ausführungsform nach den Figuren 5A und 5B kann auch ein Belüftungskanal mit einer der Mündungsöffnung 12 entsprechenden Belüftungsöffnung vorgesehen sein, wobei jedoch diesbezügliche Einzelheiten bei der vorliegend betrachteten Darstellung weder gezeichnet noch unbedingt erforderlich sind.

25

30



Auf der Schütteltischplatte 3, welche eine thermisch isolierende Schicht enthalten kann, die in den Figuren 5A und 5B nicht eingezeichnet ist, befindet sich ein Flächenheizelement 24, und auf diesem eine Wärmeverteilungsplatte 25, von der, einstückig an die Wärmeverteilungsplatte angeformt, Wärmeübertragungsnoppen in Gestalt zylindrischer Stifte 26 aufragen. Die Wärmeübertragungsnoppen 26 bilden auf der Wärmeverteilungsplatte 25 eine Matrixanordnung, welche mit der Matrixanordnung von Probebehältnissen 7 der Mikrotiterplatte 6 übereinstimmt, derart, daß jeweils eine nach aufwärts weisende Oberfläche der Wärmeübertragungsnoppen 26 der Bodenfläche eines Probenbehältnisses 7 gegenübersteht.

Über die Oberenden der Wärmeübertragungsnoppen 26 ist eine Wärmeübertragungsschicht aus gut wärmeleitendem Schaumkunststoff 27 gebreitet, welche längs ihrer Außenränder rundum gegenüber einem Randflansch der Wärmeübertragungsplatte 25, oder in Abwandlung hiervon, gegenüber einem Randflansch, welcher von der Schütteltischplatte 3 aufragt, derart abgedichtet ist, daß zwischen der Oberseite der Wärmeverteilungsplatte 25 und der Unterseite der Wärmeübertragungsschicht 27 rund um die Wärmeübertragungsnoppen 26 ein abgeschlossener Raum gebildet ist.

Von diesem Raum aus führt eine Durchführungschanalanordnung 28 bzw. 29, welche die Wärmeverteilungsplatte 25, das Flächenheizelement 24 und die Schütteltischplatte 23 durchdringt, zu einem Schlauchansatz der Schütteltischplatte, von wo aus ein flexibler Schlauchabschnitt 30 bzw. 31 zum Ausgleich von Schüttelbewegungen zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 zu einem Schlauchansatz eines in der Gerätebasisplatte 1 eingeformten Kanalsystems 32 bzw. 33 führt. Über dieses Kanalsystem ist der oberhalb der Wärmeverteilungsplatte 25 und unterhalb der Wärmeübertragungsschicht 27 gelegene Raum um die Wärmeübertragungsnoppen 26 herum, welcher mit 34 bezeichnet ist, zu einem nachfolgend im einzelnen erläuterten Zwecke an einen äußeren Kühlmittelkreislauf anschließbar. Dichtmittel zum Abdichten der Wärmeverteilungsplatte 25 gegenüber dem Flächenheizelement 24 und gegenüber der Schütteltischplatte 3 im Bereich der Durchführungschanalanordnung 28 bzw. 29 sind



zur Vereinfachung der Darstellung nicht eingezeichnet, jedoch werden solche Dichtmittel vom Fachmann ebenso vorgesehen wie ausreichend bemessene Durchbrüche in dem Flächenheizelement 24 zum Durchleiten der Durchführungschanalanordnung 28 bzw. 29.

5

Aus Fig. 5A ist noch zu ersehen, daß das Flächenheizelement 24 über durch eine Leitungsdurchführung 35 verlegte flexible elektrische Zuleitungen 36 zum Ausgleichen der Relativbewegungen zwischen der Gerätebasisplatte 1 und der Schütteltischplatte 3 mit einem Anschluß 37 der Gerätebasisplatte 1 zum Zuleiten elektrischer Heizenergie zum Flächenheizelement 24 verbunden ist.

10

Im Unterschied zu der in Fig. 2 nur schematisch dargestellten Ausführungsform hat bei der Ausführungsform nach den Figuren 5A und 5B die Evakuierplatteneinheit 8 einen auf einen von den Seitenwänden 10 gebildeten Rahmen aufgeschraubten und durch eine Dichtung 38 abgedichteten Deckel 9. Unterhalb des Deckels 9 befindet sich innerhalb der durch die Seitenwände 10 definierten Umgrenzung eine flache Begasungskammer 39, welche durch eine auf einen Randflansch der Seitenwände 10 der Evakuierplatteneinheit 8 dicht aufgelegte Lochplatte 40 von dem unmittelbar über der Mikrotiterplatte 6 gelegenen Hauptraum der Evakuierplatteneinheit 8 getrennt ist.

15

20

Blasdüsen 41 der Lochplatte oder Blasdüsenplatte 40 bilden eine Matrixanordnung, die mit Bezug auf die Vertikalrichtung der Matrixanordnung der Probenbehälter 7 der Mikrotiterplatte 6 entspricht. Die Düsenkanäle der Blasdüsen sind also jeweils auf die entsprechenden Probenbehältnismündungen ausgerichtet, wobei die Antriebsamplitude des Schüttelantriebs 4 so gewählt ist, daß die aus den einzelnen Düsenkanälen 41 austretenden und gegenüber der Gerätebasis 1 unveränderliche Lagen aufweisenden Blasgasströme stets auf die Mündungsöffnungen der zugehörigen Probenbehältnisse allein treffen und sich nicht an Randbereichen um die Probenbehältnisöffnungen herum verwirbeln.

25

30



Aus Fig. 5B ist ersichtlich, daß die flache Kammer 39, die auch die Gestalt eines Blasmittel-Führungskanalsystems haben kann, das in den Deckel 9 der Evakuierplatteneinheit 8 eingeformt ist, was allerdings nicht dargestellt ist, über einen sich durch die Seitenwand 10 der Evakuierplatteneinheit 8 erstreckenden Durchführungskanalabschnitt 42 und einen weiteren Durchführungskanalabschnitt 43 in der Gerätebasisplatte 1 Verbindung zu einem steuerbar mit einem bestimmten Blasgas beaufschlagbaren Zuführungskanal 44 der Gerätebasisplatte 1 Verbindung hat.

Zur Vorbereitung einer Probenbehandlung wird die Evakuierplatteneinheit 8 von der Probenbehandlungsstation abgenommen und es wird eine Mikrotiterplatte 6 passend auf die Schütteltischplatte 3 aufgesetzt, wobei die Mikrotiterplattenhalterung und/oder gesonderte Ausrichtmittel sicherstellen, daß jeweils der Boden eines Probenbehältnisses 7 über einem Wärmeübertragungsnoppen 26 der Wärmeverteilungsplatte 25 zu liegen kommt und aufgrund der Nachgiebigkeit der zwischengelagerten, gut wärmeleitenden Wärmeübertragungsschicht 27 aus wärmeleitendem Schaumstoff eine innige thermische Kopplung zwischen dem Flächenheizelement 24 über die Wärmeverteilungsplatte 25, die Wärmeübertragungsnoppen 26 und die Wärmeübertragungsschicht 27 sowie schließlich den Boden des jeweiligen Probenbehältnisses zur Probe hin zustande kommt.

Sodann wird die Evakuierplatteneinheit 8 auf die Gerätebasisplatte 1 aufgesetzt und der Innenraum wird über die Mündungsöffnung 12 der Gerätebasisplatte 1 sowie den Anschluß 13 durch Verbinden desselben mit einer Vakuumquelle evakuiert. Wird der Schüttelantrieb 4 eingeschaltet, so erfolgt ein Durchmischen der Probenbehältnisse 7 und gleichzeitig ein Sieden beispielsweise bei Umgebungstemperatur aufgrund des Vakuums innerhalb der Evakuierplatteneinheit zum schonenden Aufkonzentrieren der Proben.

Um bei der Aufkonzentration kurze Prozesszeiten zu erreichen, ist zusätzlich zur Evakuierung die Zufuhr von Heizleistung notwendig, wozu den Proben durch



Anschalten des Flächenheizelementes 24 an eine elektrische Leistungsquelle Wärmeenergie zugeführt wird.

Ist ein bestimmtes Behandlungsergebnis, beispielsweise eine bestimmte Konzentration der Proben in den Probenbehältnissen 7, erreicht, was durch den von in der Zeichnung nicht gezeigten Detektoren detektierten Temperaturanstieg in den Proben oder in den über den Anschluß 13 abgezogenen Dämpfen ermittelt werden kann, so ist es wünschenswert, nunmehr die Wärmezufuhr zu den Proben sehr rasch zu beenden. Zu diesem Zwecke wird dann die elektrische Energiezufuhr zu dem Flächenheizelement abgeschaltet und über die Anschlüsse 32 und 33, die flexiblen Leitungsverbindungen 30 und 31, die Durchführungskanalanordnung 28, 29 und den Raum 34 um die Wärmeübertragungsnoppen 26 herum wird ein Kühlmittelkreislauf zur Wirkung gebracht, welcher eine sehr rasche Absenkung der Temperatur der Böden der Probenbehältnisse 7 und der Proben bewirkt, so daß ein Siedevorgang nahezu augenblicklich an sämtlichen Probenbehältnissen zum Stillstand gebracht werden kann.

Während des Einwirkens des Vakuums auf die Proben in sämtlichen Probenbehältnissen 7 durch Evakuieren des Innenraums der Evakuierplatteneinheit 8 können in die einzelnen Probenbehältnisse 7 Blasgasströme über die Düsenkanäle 41 von dem Blasmittel-Zuführungsraum 39 aus eingeführt werden, wobei diese Blasgasströme die Wirkung haben, daß, selbst bei stillgesetztem Schüttelantrieb 4, die Oberfläche der Probe, welche dem Vakuum ausgesetzt ist vergrößert wird, was den Verdampfungsvorgang fördert. Bei in Betrieb befindlichen Schüttelantrieb 4 haben die einzelnen Blasgasströme, welche in den Innenraum der Probenbehältnisse 7 eintreten, auch die Wirkung von Rührorganen zur Auflösung der Oberfläche wiederum zur Verbesserung des Verdampfungsverhaltens. Da bei der Ausführungsform nach den Fig. 5A und 5B die Blasgasströme relativ zur Gerätebasisplatte 1 stillstehen, während die Mikrotiterplatte 6 aufgrund der Einschaltung des Schüttelantriebs 4 translatorische kreisende Bewegung ausführt, bewirken die Blasgasströme nicht nur eine Auflösung der Oberfläche zur Verbesserung des Verdampfungsverhaltens, sondern bewirken auch ein Niederhalten und Zerstören von ansonsten aufsteigenden Gasblasen und aufsteigendem Schaum.



Man erkennt, daß über den Zuführungskanal oder Anschluß 44 das Blasgas, beispielsweise Kohlendioxid oder ein Inertgas, nicht notwendigerweise mit erhöhtem Druck zugeführt werden muß. Vielmehr kann die Gaszuführung über den Zuführungskanal 44 auch mit Umgebungsdruck oder gar mit niedrigerem Druck erfolgen, da es für
5 die Entwicklung der Blasgasströme auf den Druckunterschied zwischen dem Blasmittel-Zuführungsraum 39 und dem Innenraum der Evakuierplatteneinheit 8 ankommt.

Es hat sich gezeigt, daß mit Ausführungsformen von Probenbehandlungsstationen
10 etwa nach den Fig. 5A und 5B ein schonendes Aufkonzentrieren von Proben mit verhältnismäßig geringer äußerer Wärmezufuhr unter Einsatz von auf die Proben in Probenbehältnissen gerichteter Blasgasströme in Zeiten möglich war, welche nur die Hälfte der bei herkömmlicher Behandlung erforderlichen Zeiten betrug. Dabei erweist es sich
als sehr vorteilhaft, daß die Temperierung, die Erhitzung und die Abkühlung oder
15 Rückkühlung in sehr engen Grenzen von Probenbehältnis zu Probenbehältnis in gleicher Weise gesteuert werden kann.

Anstelle der Wärmezufuhr zu den Proben über das Flächenheizelement 24, die Wärmeverteilungsplatte 25 und die Wärmeübertragungsnoppen 26 sowie die Wärmeübertragungsschicht 27 oder aber auch zusätzlich zu diesem Heizsystem kann ein Temperieren, Erhitzen oder Abkühlen der Proben in dem Probenbehältnissen durch eine in
20 Fig. 6 schematisch gezeigte Anordnung vorgenommen werden. Bei der Ausbildung des Heizsystems der Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art gemäß Fig. 6 hat die Mikrotiterplatte 6 auf dem Niveau der Probenbehältnis-Mündungsöffnungen eine
durchgehende Probenbehältnis-Verbindungsplatte 46 und auf dem Niveau der Probenbehältnis-Unterenden ist entweder ein dichter Abschluß durch die Auflage auf eine elastisch nachgiebige Matte gegeben oder auch auf diesem Niveau ist eine durchgehende
25 Probenbehältnis-Verbindungsplatte vorgesehen, wobei der Raum um die einzelnen Probenbehältnisse 7 herum nach oben und nach unten sowie auch längs der seitlichen Ränder der Mikrotiterplatte 6 abgedichtet ist. Über eine außerhalb des Bereiches der Probenbehältnisse 7 nach unten aus der Mikrotiterplatte 6 ausmündende und durch die
30



Schütteltischplatte reichende Durchführungschanalanordnung 47 bzw. 48 sowie über flexible Leitungsverbindungen 49 bzw. 50 zur Gerätebasisplatte 1 hin ist der abgeschlossene Raum seitlich um die Probenbehälter-Außenwände 7 herum mit einem Heizmittelkreislauf oder einem Kühlmittelkreislauf steuerbar verbindbar, wobei der äußere Teil des Heizmittelkreislaufs bzw. Kühlmittelkreislaufs in Fig. 6 mit 51 bezeichnet ist.

Durch mehrere strichpunktierte Linien 52 sind in Fig. 6 Strömungsleitwände schematisch angedeutet, die in den Räumen zwischen den Probenbehältern 7 und der oberen und unteren Probenbehälter-Verbindungsplatte eingebaut sind, um eine weitestgehend gleichmäßige Umströmung der Außenwände der einzelnen Probenbehälter und damit eine von Probenbehälter zu Probenbehälter im wesentlichen gleichförmige Wärmeübertragung zwischen den Proben und dem Wärmetauscher zu erreichen. Wird das Heizsystem gemäß Fig. 6 zusätzlich zu dem anhand der Fig. 5A und 5B erläuterten Heizsystem in einer Probenbehandlungsstation nach den Fig. 5A und 5B eingesetzt, so zeigt es sich, daß eine individuelle Temperierung, Kühlung und Heizung verschiedener Niveaus der Füllhöhe der Probe in den Probenbehältern 7 nach einem vorbestimmten Programm beliebig vorgenommen werden kann.

Fig. 7 zeigt eine praktische Ausgestaltung einer Probenbehandlungsstation der hier angegebenen Art gemäß der grundsätzlichen Konstruktion nach Fig. 4, wobei hier allerdings auf der Mikrotiterplatte 4 eine mit dieser fest verbundene Mündungskanalplatte 53 angeordnet ist, die mit der Mikrotiterplatte fest verbunden, beispielsweise verschweißt ist. Auf dem Niveau der Ausmündungen der Probenbehälter 7 der Mikrotiterplatte 4 befindet sich eine Probenbehälter-Verbindungsplatte 54 und von der Mündungskanalplatte 53 ragen Kanalansätze 55 einstückig zu den einzelnen Probenbehältermündungen. Die Kanalansätze 55 haben die Gestalt von Rohrflanschen mit unteren, einstückig angeformten Schwappschutzringen 56 mit pyramidenstumpfförmigem Ringquerschnitt. Die von der Mündungsöffnung der Probenbehälter 7 nach einwärts gerichteten Schwappschutzringe 56 bewirken, daß auch bei vergleichsweise größerer Füllhöhe der Proben in den Probenbehältern 7 der Probeninhalt bei kräftigen Schüt-



telbewegungen der Schütteltischplatte 3 bzw. der Mikrotiterplatte 4 nicht aus dem jeweiligen Probenbehältnis herausgeschleudert wird.

5 Zwischen der oberen Probenbehältnis-Verbindungsplatte der Mikrotiterplatte 4 und der Unterseite der Mündungskanalplatte 53 ist ein die Mündungskanalansätze umgebendes und seitlich längs der oberen Ränder der Mikrotiterplatte 4 abgedichtetes Kanalsystem 57 gebildet, das über eine durch die Mikrotiterplatte 4 hindurch und durch die Schütteltischplatte 3 hindurch reichende Durchführungskanalanordnung 58 bzw. 59 sowie über flexible Leitungsverbindungen 60 bzw. 61 zur Gerätebasisplatte 1 hin steuerbar an den äußeren Teil 62 eines Kühlmittelkreislaufs anschließbar ist. Der Wärmeentzug im Bereich der Mündungsöffnung der Probenbehältnisse 7 bewirkt bei bestimmten Behandlungsmaßnahmen eine Verminderung des Probenverlustes durch ungewünschtes Abdampfen und kann auch dazu beitragen eine Probenüberhitzung zuverlässig zu vermeiden, da das Kanalsystem bzw. die Räume 57 unabhängig von den übrigen Wärmetauscheinrichtungen willkürlich rasch mit Kühlmittel beaufschlagt werden kann. Es sei hier bemerkt, daß auch die in Zusammenhang mit den Fig. 5A und 5B erwähnten Blasgasstrahlen aus den diesen Kanälen 41, falls das Blasgas gekühlt ist, zu einer Probenkühlung beitragen und eine Probenüberhitzung zu vermeiden helfen.

20 Auf den oberen Rand der Mündungskanalplatte 53 ist abdichtend die Evakuierplatteneinheit 8 aufgesetzt, deren Innenraum wie in Fig. 7 nicht gezeigt ist, über eine die Mündungskanalplatte 53, die Mikrotiterplatte 4 und die Schütteltischplatte 3 durchdringende Durchführungskanalanordnung sowie über flexible Leitungsabschnitte mit einem Vakuumanschluß bzw. Belüftungsanschluß der Gerätebasisplatte 1 verbunden ist, in ganz entsprechender Weise, wie dies für die Ausführungsform nach Fig. 4 beschrieben wurde.

30 Gemäß einem sehr vorteilhaften Merkmal der Ausführungsform nach Fig. 7 ist die Mündungskanalplatte 53 auf ihrer Oberseite mit einer Reihe von Stützknoppen 63 versehen, gegen welche sich der Deckel 9 der Evakuierplatteneinheit 8 abstützen kann, wenn



der Innenraum der Evakuierplatteneinheit 8 evakuiert wird und der Deckel 9 das Bestreben hat, sich durchzubiegen.

5 Eine entsprechende Anordnung von Stützknoppen kann auch auf der Oberseite der Probenbehältnis-Verbindungsplatte der Mikrotiterplatte 6 bei der Ausführungsform nach den Fig. 3 und 4 vorgesehen sein. Sind solche Stützknoppen auf der Oberseite der Mikrotiterplatte 6 gemäß Fig. 3 vorgesehen, so haben diese Stützknoppen den zusätzlichen Vorteil, daß bei sich unter Vakuumeinwirkung leicht nach unten durchwölbendem Deckel 9 die Mikrotiterplatte 6 durch eine zusätzliche Haltekraft gegen die Oberseite
10 der Schütteltischplatte 3 gedrückt wird und so eine zusätzliche Fixierung während des Schüttelbetriebes erfährt.

Bestimmte Proben oder bestimmte Suspensionsträgerflüssigkeiten oder Lösungsmittel haben solche Konsistenz bzw. Zähigkeit, daß selbst bei hohen Schüttelfrequenzen
15 keine ausreichende Durchmischung mehr erzielt werden kann. Auch kleine Probenbehältnisse bedingen aufgrund von Oberflächen- und Trennflächenerscheinungen oft eine erschwerte Durchmischung. In diesen Fällen kann es zweckmäßig sein, in die einzelnen Probenbehältnisse einer Mikrotiterplatte Rührorgane in miniaturisierter Ausführung einzuführen. Gemäß einer in der Zeichnung nicht gezeigten Ausführungsform kann an
20 der nach unten weisenden Wand des Deckels 9 der Evakuierplatteneinheit 8 oder an der Unterseite einer an dieser vorgesehenen Blasdüseneinheit eine Matrixanordnung von Rührstiften vorgesehen sein, wobei die Matrixanordnung im zusammengesetzten Zustand der Probenbehandlungsstation auf solchem Niveau an der Evakuierplatteneinheit angeordnet ist, daß bei an Vakuum angeschlossener und gegen die Gerätebasisplatte
25 abgedichteter Evakuierplatteneinheit die einzelnen je einem Probenbehältnis 7 der Mikrotiterplatte 6 zugeordneten Rührstifte mit ihren unteren Enden in die zugehörigen Probenbehältnisse reichen, ohne den Boden der Probenbehältnisse zu berühren. Die Lage der Rührstifte innerhalb der Matrixanordnung ist so gewählt und die Antriebsamplitude des Schüttelantriebs wird so eingestellt, daß die Rührstifte im Betrieb und natürlich auch im Ruhezustand die Wände der Probenbehältnisse nicht berühren. Die Rühr-
30 wirkung kommt dadurch zustande, daß bei stillstehenden Rührstiften sich die Probenbe-



hältnisse zusammen mit ihrem Probeninhalt translatorisch kreisend um die Rührstifte bewegen.

Bei der in Fig. 7 gezeigten Ausführungsform ist auf die Mikrotiterplatte 6 eine mit
5 Vakuum-Durchgriffsöffnungen versehene Rührstiftplatte durch einen Roboter-Manipulator abnehmbar oder aufsetzbar aufgelegt, welche eine Matrixanordnung nach abwärts reichender, je einem Probenbehältnis 7 zugeordneter Rührstifte oder Rührlöffel 65 trägt. Die Rührstiftplatte liegt lose auf der Oberseite der Mündungskanalplatte 53 auf, wobei die Vakuum-Durchgriffsöffnungen der Rührstiftplatte 64 und Durchbrüche in den
10 Rührlöffeln 65 die Möglichkeit geben, ohne Abnehmen der Rührstiftplatte 64 nach Trennen der Evakuierplatteneinheit 8 von dem übrigen Gerät die Probenbehältnisse 7 durch eine Pipettiereinrichtung zu befüllen bzw. zu entleeren. Die Rührstiftplatte 64 trägt Indexmittel, beispielsweise Indexdurchbrüche, und von der Mikrotiterplatte oder von der Mündungskanalplatte 53 ragen Gegen-Indexmittel, etwa in Gestalt der Stütznoppen 63 auf, derart, daß bei Schüttelbewegungen der Schütteltischplatte 3 und damit
15 der Mikrotiterplatte 6 und der Mündungskanalplatte 53 die Rührstiftplatte 64 innerhalb eines bestimmten Spiels aufgrund ihrer trägen Masse Relativbewegungen zur Mikrotiterplatte ausführt und somit die Rührlöffel 65 Bewegungen in den Probenbehältnissen 7 ausführen und den Probeninhalt innig durchmischen, wobei dafür Sorge getragen ist, daß aufgrund der Bemessung des Spiels zwischen der Rührstiftplatte 64 und der Mündungskanalplatte 57 bzw. der Mikrotiterplatte 6 die Rührlöffel 65 weder am Boden noch
20 an den Innenwänden der Probenbehältnisse 7 anlaufen.

Der Fachmann erkennt, daß die in Fig. 7 gezeigte Ausführungsform auch noch
25 dahingehend weitergebildet werden kann, daß über der Evakuierplatteneinheit 8 eine dicht auf diese aufsetzbare und von ihr wieder abnehmbare Blasdüseneinheit vorgesehen wird. Von der Blasdüsen-Platteneinheit aus ist dann wiederum getrennt von den anderen, in Fig. 7 gezeigten Kanalverbindungen eine gesonderte Durchführungskanalanordnung durch die Mündungskanalplatte 57, durch die Mikrotiterplatte 6 und durch die
30 Schütteltischplatte 3 zu flexiblen Leitungsverbindungen zu Anschlüssen der Geräteba-



sisplatte 1 zu führen, um die Blasdüsen-Platteneinheit an eine Quelle für ein Blasgas oder Inertgas anschließen zu können.

Fig. 7 zeigt weiterhin die Möglichkeit auf, in den Probenbehältnissen 7 der Mikrotiterplatte 6 eine Durchmischung oder Separation mittels Magnetperlen, insbesondere mittels beschichteter Magnetperlen, vorzunehmen. Zu diesem Zwecke ist auf die Schütteltischplatte 3, und, genauer gesagt, auf die mit den Wärmeübertragungsnoppen 26 versehene Wärmeverteilungsplatte 25 eine Dauermagnetsockel-Verbindungsplatte 66 aufgelegt, welche mit einer Matrixanordnung von Durchbrüchen versehen ist, durch die die Wärmeübertragungsnoppen 26 der Wärmeverteilungsplatte 25 hindurchreichen. Von der Dauermagnetsockel-Verbindungsplatte 66 ragen in den Bereich zwischen einer jeweiligen Vierergruppe von Behältnis-Unterenden Dauermagnetsockel 67 nach aufwärts, die an ihren oberen Enden Dauermagnetringe 68 tragen. Die Dauermagnet-Verbindungsplatte 66 ist wiederum mit Roboter-Manipulator-Angriffsorganen versehen, derart, daß sie auf die Schütteltischplatte 3 bzw. auf die Wärmeverteilungsplatte 25 mit den Wärmeübertragungsnoppen 26 roboterbetätigt aufgesetzt werden kann, bevor über die Dauermagnetsockel-Verbindungsplatte dann die Mikrotiterplatte 6 mit der Mündungskanalplatte 57 und über diese dann die Evakuierplatteneinheit 8 gesetzt wird, letzteres gegebenenfalls erst nach roboterbetätigtes Auflegen der Rührstiftplatte 64.

In Fig. 7 sind durch den Dauermagnetring 68 aus den Proben der vier benachbarten Probebehältnisse 7 separierte Magnetperlenansammlungen an der Probenbehälterwand mit 69 bezeichnet.



Ansprüche

1. Probenbehandlungsstation, welche folgendes enthält:

5

- eine Gerätebasisplatte (1);
- eine gegenüber dieser vertikal abgestützte (2) und in einer Horizontalebene beweglichen Schütteltischplatte (3);
- einen zwischen diesen beiden Platten angeordneten und mit ihnen gekoppelten Schüttelantrieb (4) zur Horizontalbewegung der Schütteltischplatte im wesentlichen ausschließlich translatorisch, mit Mitteln zur Stillsetzung der Schütteltischplatte in einer präzisen Ruhestellung;
- eine auf der Schütteltischplatte (3) vorgesehene Mikrotiterplattenhalterung (5); und
- eine in die Halterung entnehmbar eingesetzte, eine Vielzahl von Probenbehältnissen (7) aufweisende Mikrotiterplatte (6), deren Probenbehältnisse mittels einer automatisch betätigten Befüllungs- und Entnahmeeinrichtung mit Proben befüllbar bzw. entleerbar sind;

15

20

25

dadurch gekennzeichnet, daß über der Mikrotiterplatte (6) eine diese überspannende Evakuierplatteneinheit (8) abnehmbar angeordnet ist, die so abdichtbar ausgebildet ist, daß sie in allen Probenbehältnissen der Mikrotiterplatte (6) ein Vakuum zu erzeugen gestattet und die über Anschlüsse (14, 17) der Gerätebasisplatte (1) steuerbar mit einer Vakuumquelle bzw. einer Belüftungsquelle verbindbar ist.

30



2. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß den unteren Enden der Probenbehältnisse (7) Wärme von einer auf der Schütteltischplatte (3) vorgesehenen elektrischen Flächenheizeinrichtung (24) zuführbar ist, die über flexible Leitungen (36) mit einem Leistungszuführungsanschluß (37) der Gerätebasisplatte (1) verbunden ist.
3. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Flächenheizeinrichtung auf der Schütteltischplatte (3) eine über einem Flächenheizelement angeordnete metallische Wärmeverteilungsplatte (25) aufweist, von der einstückig Wärmeübertragungsnoppen (26) aufragen, die jeweils dem unteren Ende eines zugehörigen Probenbehältnisses (7) zugeordnet sind.
4. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Wärmeübertragungsnoppen (26) und den Probenbehältnis-Unteren eine durchgehende, nachgiebige Wärmeübertragungsschicht (27), insbesondere in Gestalt einer wärmeleitenden Schaumstoffmatte, befindet.
5. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Raum über der Wärmeverteilungsplatte (25) und unter der Wärmeübertragungsschicht (27) um die Wärmeübertragungsnoppen (26) herum längs der seitlichen Schütteltischplattenränder abgedichtet ist und über eine die Wärmeverteilungsplatte (25), das Flächenheizelement (24) und die Schütteltischplatte (3) durchdringende Durchführungsakanalanordnung (28, 29) sowie flexible Leitungsabschnitte (30, 31) zur Gerätebasisplatte (1) hin steuerbar an einen Kühlmittelkreislauf anschließbar ist.



- 5 6. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotiterplatte (6) auf dem Niveau der Bodenbehältnis-Unterebenen und/oder auf den Niveau der Probenbehältnis-Mündungsöffnungen eine durchgehende Probenbehältnis-Verbindungsplatte aufweist, daß der Raum um die einzelnen Probenbehältnisse (7) herum oberhalb bzw. unterhalb der Probenbehältnis-Verbindungsplatte sowie längs der seitlichen Mikrotiterplattenränder abgedichtet ist und über eine bis zur Unterseite der Schütteltischplatte reichende Durchführungschanalanordnung (47, 48) sowie über flexible Leitungen (49, 50) zur Gerätebasisplatte (1) hin steuerbar an einen Heizmittelkreislauf und/oder einen Kühlmittelkreislauf anschließbar ist.
- 10
- 15 7. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sich über der bzw. einer der Probenbehältnisse (7) auf den Niveau ihrer Mündungsöffnungen verbindenden Probenbehältnis-Verbindungsplatte eine mit der Mikrotiterplatte (6) fest verbundene Mündungskanalplatte (53) befindet, von der einstückig insbesondere mit unteren Schwappschutzringen (56) versehene Kanalansätze (55) zu den einzelnen Probenbehältnismündungen reichen und daß der Raum über der Probenbehältnisverbindungsplatte und unter der Mündungskanalplatte um die einzelnen Kanalansätze (55) herum längs der seitlichen Mikrotiterplattenränder abgedichtet ist und über eine durch die Mikrotiterplatte (6) hindurch schließlich bis unter die Schütteltischplatte (3) reichende Durchführungschanalanordnung (58, 59) und flexible Leitungsabschnitte (60, 61) zur Gerätebasisplatte (1) hin steuerbar an einen Kühlmittelkreislauf (62) anschließbar ist.
- 20
- 25
- 30 8. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß über der Evakuierplatteneinheit (8) eine Blasdüsenplatteneinheit (39, 40) mit einer der Zahl der Probenbehältnisse (7) der Mikrotiterplatte (6) entsprechenden Anzahl von Blasdüsen (41) vorgesehen ist, deren Düsenkanäle, jeweils auf die entsprechende Probenbehältnismündung ausgerichtet, eine der Mikrotiter-



platte zugekehrte Wand der Evakuierungsplatteneinheit durchdringen und sämtlich mit einem Blasmittel-Zuführungsraum (39) oder einem Blasmittel-Zuführungskanalansystem verbunden sind, der bzw. das steuerbar mit einer Blasgasquelle verbunden ist.

5

9. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Evakuierplatteneinheit (8) seitliche Wände (10) aufweist, deren unterer Rand gegenüber der gasdicht zur Umgebung hin ausgebildeten Gerätebasisplatte (1) lösbar dicht abschließt (11).

10

10. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Antriebsamplitude des Schüttelantriebs (4) so gewählt ist, daß die aus den einzelnen Düsenkanälen (41) austretenden, gegenüber der Gerätebasisplatte (1) unveränderliche Lage aufweisenden Blasgasströme stets auf die Mündungsöffnung des zugehörigen Probenbehältnisses allein treffen.

15

11. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Evakuierplatteneinheit (8) seitliche Wände (10) aufweist, deren unterer Rand gegenüber der gasdicht zur Umgebung hin ausgebildeten Schütteltischplatte (3) um den Mikrotiterplatten-Seitenrand herum lösbar dicht abschließt und daß der Innenraum der Evakuierplatteneinheit über eine die Schütteltischplatte (3) durchdringende Durchführungschanalanordnung und über flexible Leitungsabschnitte (20, 21) zur Gerätebasisplatte (1) mit der Vakuumquelle bzw. der Belüftungsquelle steuerbar verbindbar ist.

25

12. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Evakuierplatteneinheit (8) seitliche Wände (10) aufweist, deren

30



unterer Rand gegenüber einem sämtliche Probenbehältnismündungsöffnungen umschließenden Dichtrand der Mikrotiterplatte (6) lösbar dicht abschließt, und daß der Innenraum der Evakuierplatteneinheit über eine die Mikrotiterplatte (6) und die Schütteltischplatte (3) durchdringende Durchführungschanalanordnung (12, 13, 15, 16) und über flexible Leitungsabschnitte zur Gerätebasisplatte (1) mit der Vakuumquelle bzw. der Belüftungsquelle steuerbar verbindbar ist.

13. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Oberseite der Mikrotiterplatte (6) bzw. auf der Oberseite einer darauf aufgesetzten Mündungskanalplatte (53) zwischen Probenbehältnismündungen gelegene Stützknoppen (63) aufragen, gegen die sich die nach unten weisende Wandfläche der Deckenwand der Evakuierplatteneinheit bei Vakuumeinwirkung auf deren Innenraum abstützt.

14.. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß an der Unterseite der Evakuierplatteneinheit (8) eine mit dieser fest verbundene oder fest verbindbare Matrixanordnung von Rührstiften vorgesehen ist, wobei die Matrixanordnung auf solches Niveau an der Evakuierplatteneinheit eingestellt oder einstellbar ist, daß bei an Vakuum angeschlossener und gegen die Gerätebasis abgedichteter Evakuierplatteneinheit die einzelnen je einem Probenbehältnis der Mikrotiterplatte zugeordneten Rührstifte mit ihren unteren Enden in die zugehörigen Probenbehältnisse reichen, ohne deren Boden zu berühren, wobei die Lage der Rührstifte in der Matrixanordnung und die Antriebsamplitude des Schüttelantriebs so eingestellt sind, daß im Betrieb und im Ruhezustand die Rührstifte nicht in Berührung mit den Probenbehältnis-Innenwänden kommen.

15. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotiterplatte (6), welche Indexmittel aufweist, eine mit Va-



kuum-Durchgriffsöffnungen versehene Rührstiftplatte (64) abnehmbar aufgesetzt ist, welche eine Matrixanordnung nach abwärts weisender, je einem Probenbehältnis (7) zugeordneter Rührstifte oder Rührlöffel trägt, die bei auf der Mikrotiterplatte aufliegender Rührstiftplatte mit deren unteren Enden in die zugehörigen Probenbehältnisse (7) reichen, ohne deren Boden zu berühren, wobei die Rührstiftplatte (64) mit den Indexmitteln der Mikrotiterplatte über ein horizontales Bewegungsspiel zusammenwirkende Gegen-Indexmittel aufweist und die Lage der Rührstifte in der Matrixanordnung und das horizontale Bewegungsspiel so gewählt sind, daß im Betrieb und im Ruhezustand des Schüttelantriebs (4) die Rührstifte nicht in Berührung mit den Probenbehältnis-Innenwänden kommen, und wobei die träge Masse der Rührstiftplatte und ihre Reibverbindung zur Mikrotiterplatte so bemessen sind, daß im Betrieb des Schüttelantriebs die Rührstiftplatte innerhalb des genannten horizontalen Bewegungsspiels Relativbewegungen gegenüber der Mikrotiterplatte ausführt.

15

16. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Rührstiftplatte (64) eine auf die Probenbehältnismündungen der Mikrotiterplatte ausgerichtete Matrixanordnung von Durchbrüchen aufweist, von deren Berandung die Rührstifte oder Rührflügel jeweils nach abwärts ragen, und welche zum Befüllen und Entleeren der Probenbehältnisse ohne Abnahme der Rührstiftplatte von der Mikrotiterplatte dienen.

20

25 17. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 16, bei welcher die Mikrotiterplatte auf dem Niveau der Probenbehältnis-Unterenden und/oder auf dem Niveau der Probenbehältnis-Mündungsöffnungen eine Probenbehältnis-Verbindungsplatte aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich zwischen einer jeweiligen Vierergruppe von Probenbehältnis-Unterenden bzw. von Probenbehältnis-Mündungsöffnungen Dauermagnetsockel-Durchtrittsöffnungen vorgesehen sind und daß eine Dauermagnetsockel-Matrixanordnung sich entweder unter

30



der Mikrotiterplatte oder über der Mikrotiterplatte befindet, deren Dauermagnetsockel entweder von unten nach aufwärts oder von oben nach abwärts durch die Dauermagnet-Durchtrittsöffnungen in die Räume zwischen den Vierergruppen von Probenbehältnissen einschiebbar sind.

5

18. Probenbehandlungsstation nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Dauermagnetsockel (67) von einer Dauermagnetsockel-Verbindungsplatte (66) wegragen, die unter bzw. über der Mikrotiterplatte von dieser trennbar angeordnet ist.

10

19. Probenbehandlungsstation nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß relativ zu der Gerätebasisplatte (1) und der darauf abgestützten Schütteltischplatte (3) die Mikrotiterplatte (6), eine bzw. die gegebenenfalls unter oder über dieser angeordnete Dauermagnetsockelplatte, eine oder die gegebenenfalls über der Mikrotiterplatte (6) angeordnete Rührstiftplatte (64), die die Mikrotiterplatte (6) überspannende Evakuierplatteneinheit (8) Roboter-Manipulator-Angriffsorgane zur Zusammenwirkung mit dem Manipulator eines einzigen Roboters aufweisen und in gewünschter Auswahl aufstapelbar bzw. voneinander trennbar sind.

15

20



Zusammenfassung

Probenbehandlungsstation

5

10

15

20

Es wird eine Probenbehandlungsstation geschaffen, durch die an einem Ort und mit einer Geräteeinheit die in Probenbehältnisse einer Mikrotiterplatte eingefüllten Proben nicht nur durch Schütteln intensiv durchmischt, sondern auch einer Vakuumbehandlung unterzogen werden können, ohne daß die Mikrotiterplattenhandhabung und die automatische Probenbefüllung und Probenentnahme behindert oder/und unmöglich gemacht wird und ohne daß die betreffende Mikrotiterplatte durch mehrerer unterschiedliche Behandlungsstationen geführt werden muß. Zu diesem Zwecke wird über der Mikrotiterplatte, die auf eine Schütteltischplatte aufgesetzt wird, eine die Mikrotiterplatte überspannende Evakuierplatteneinheit abnehmbar angeordnet, die so abdichtbar ausgebildet ist, daß sie in allen Probenbehältnissen der Mikrotiterplatte ein Vakuum zu erzeugen gestattet. Die Evakuierplatteneinheit ist über Anschlüsse, welche von einer Gerätebasis ausgehen, steuerbar mit einer Vakuumquelle bzw. einer Belüftungsquelle verbindbar.

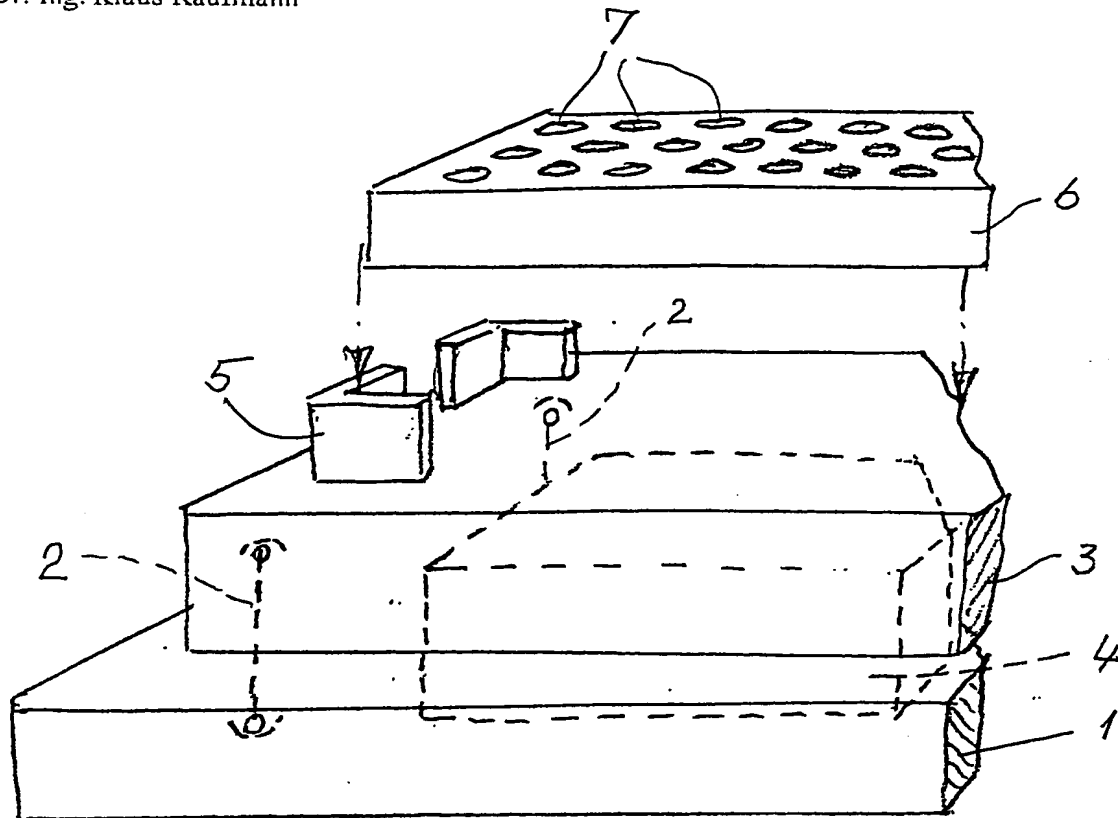


FIG. 1

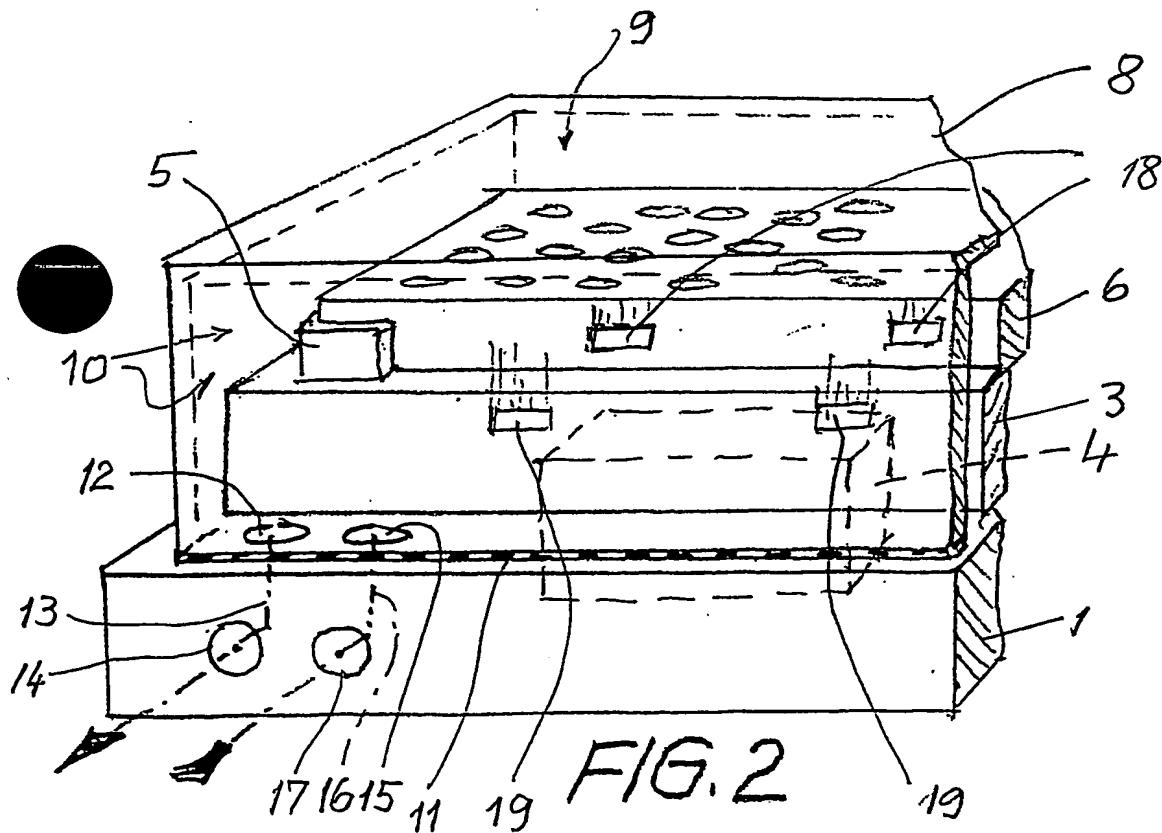
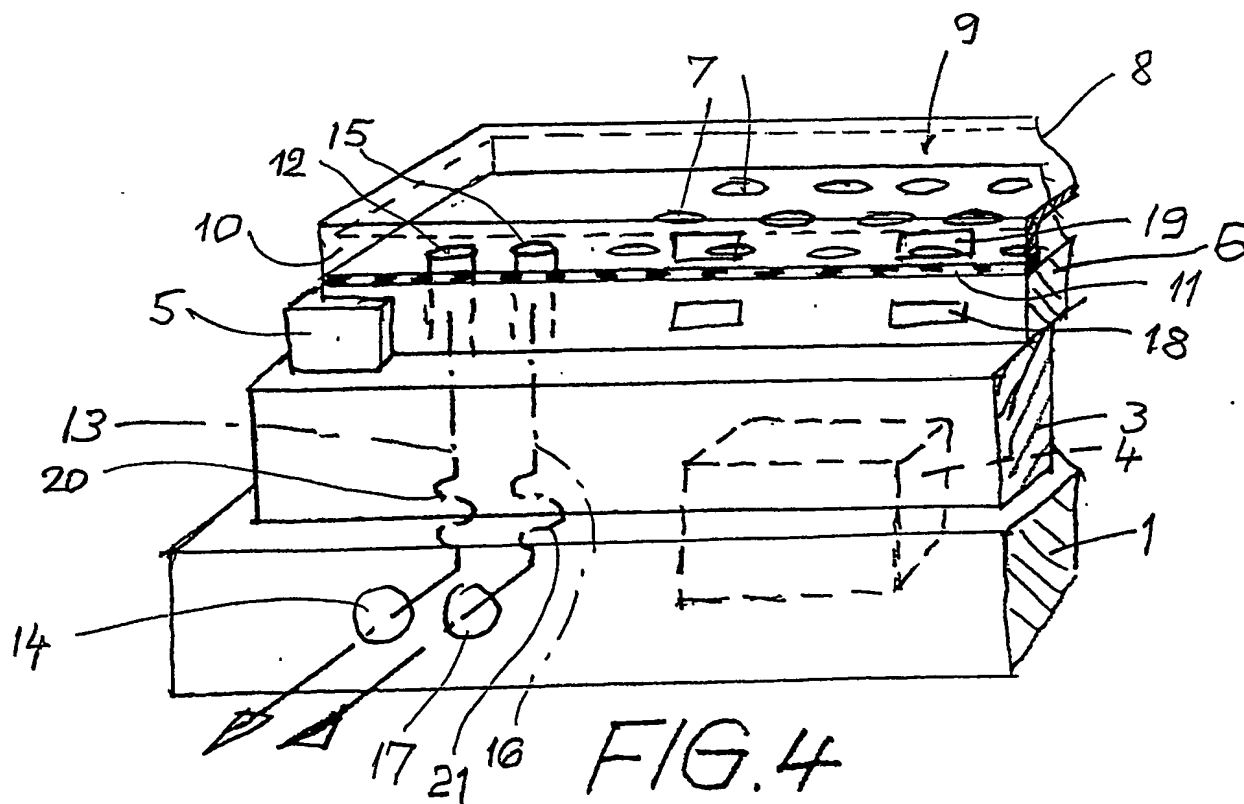
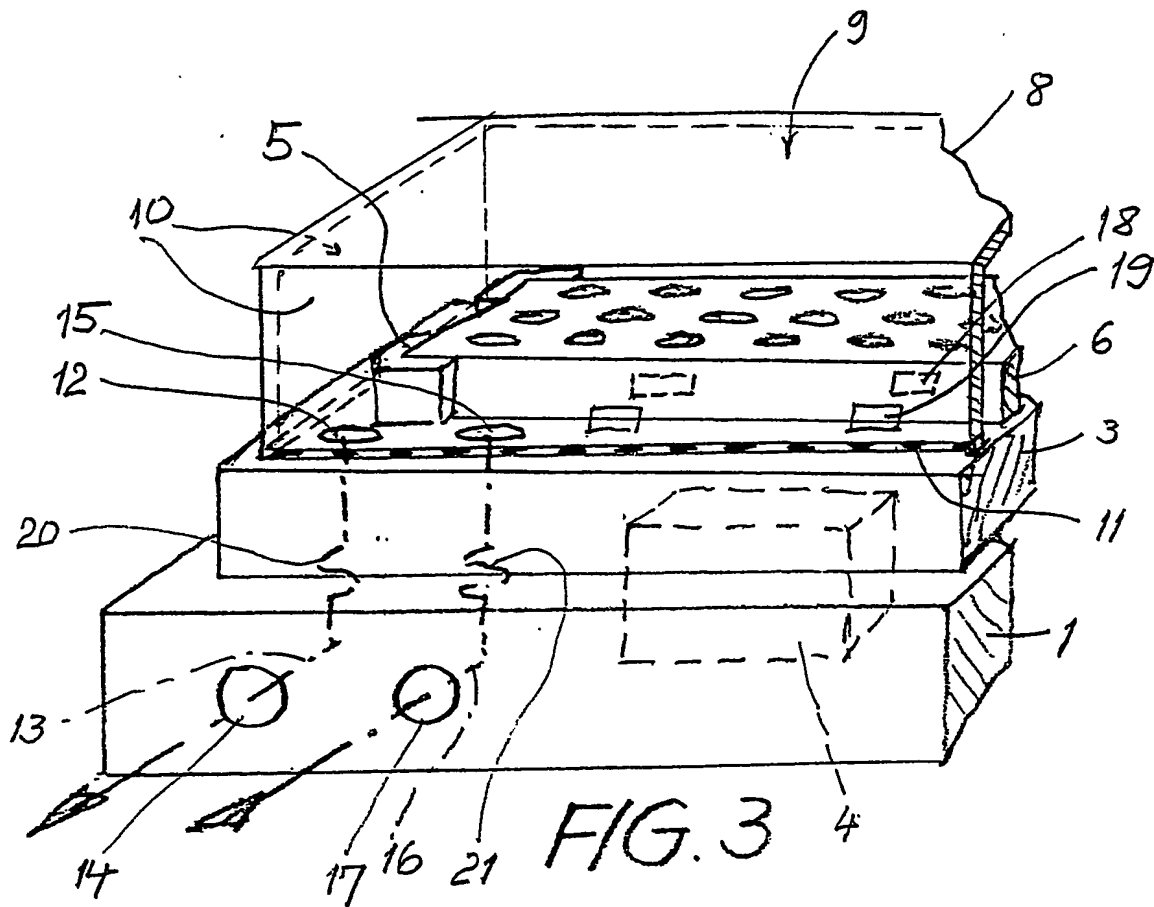


FIG. 2



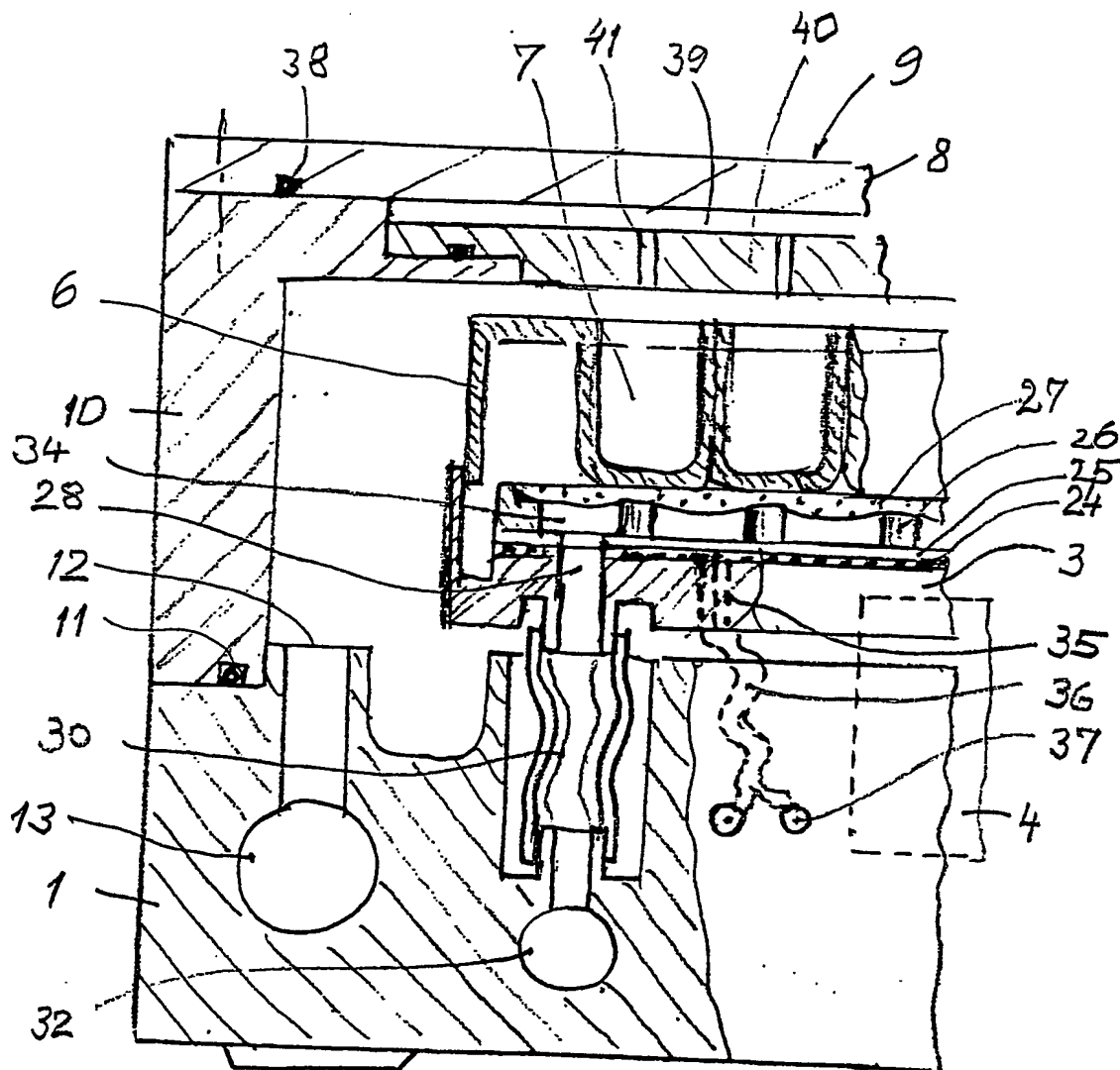


FIG. 5A

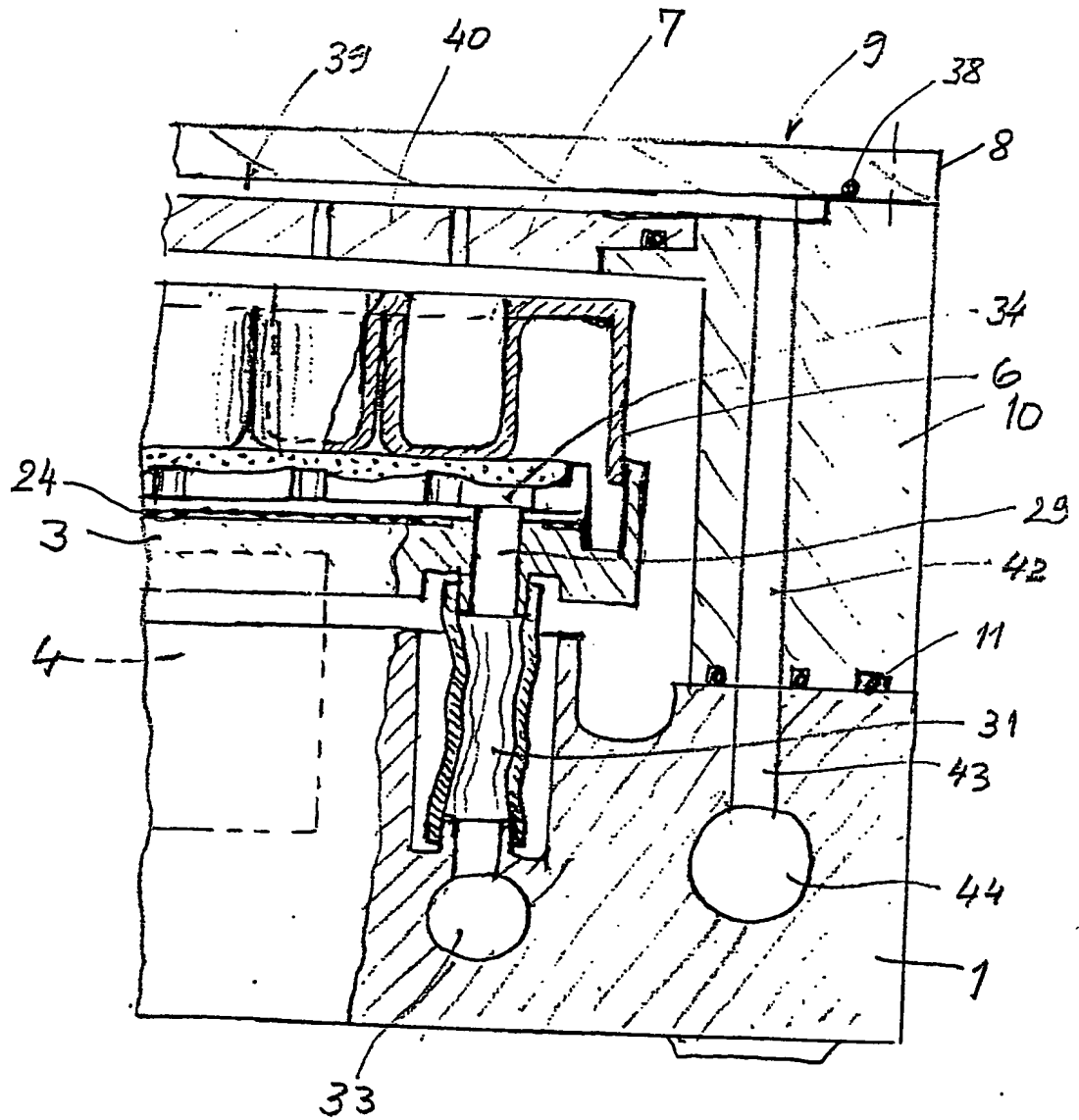


FIG. 5B

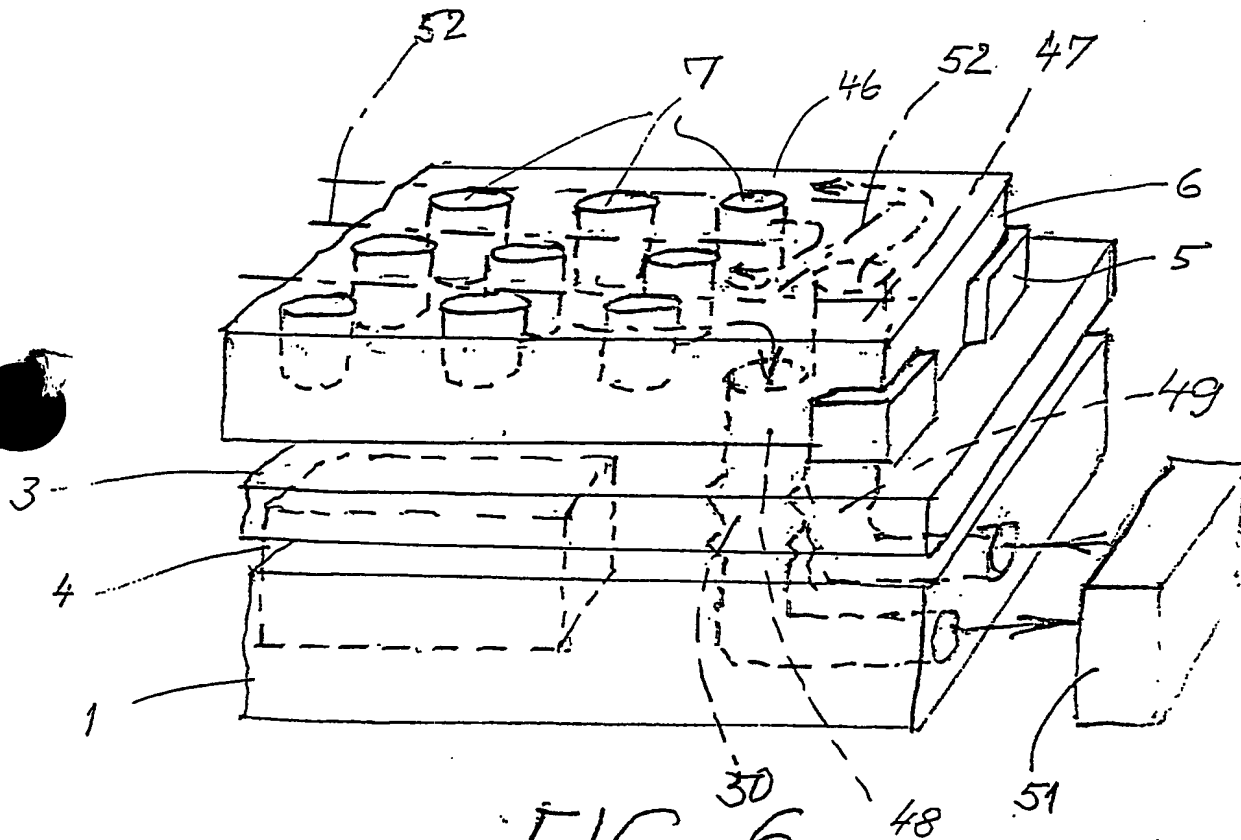
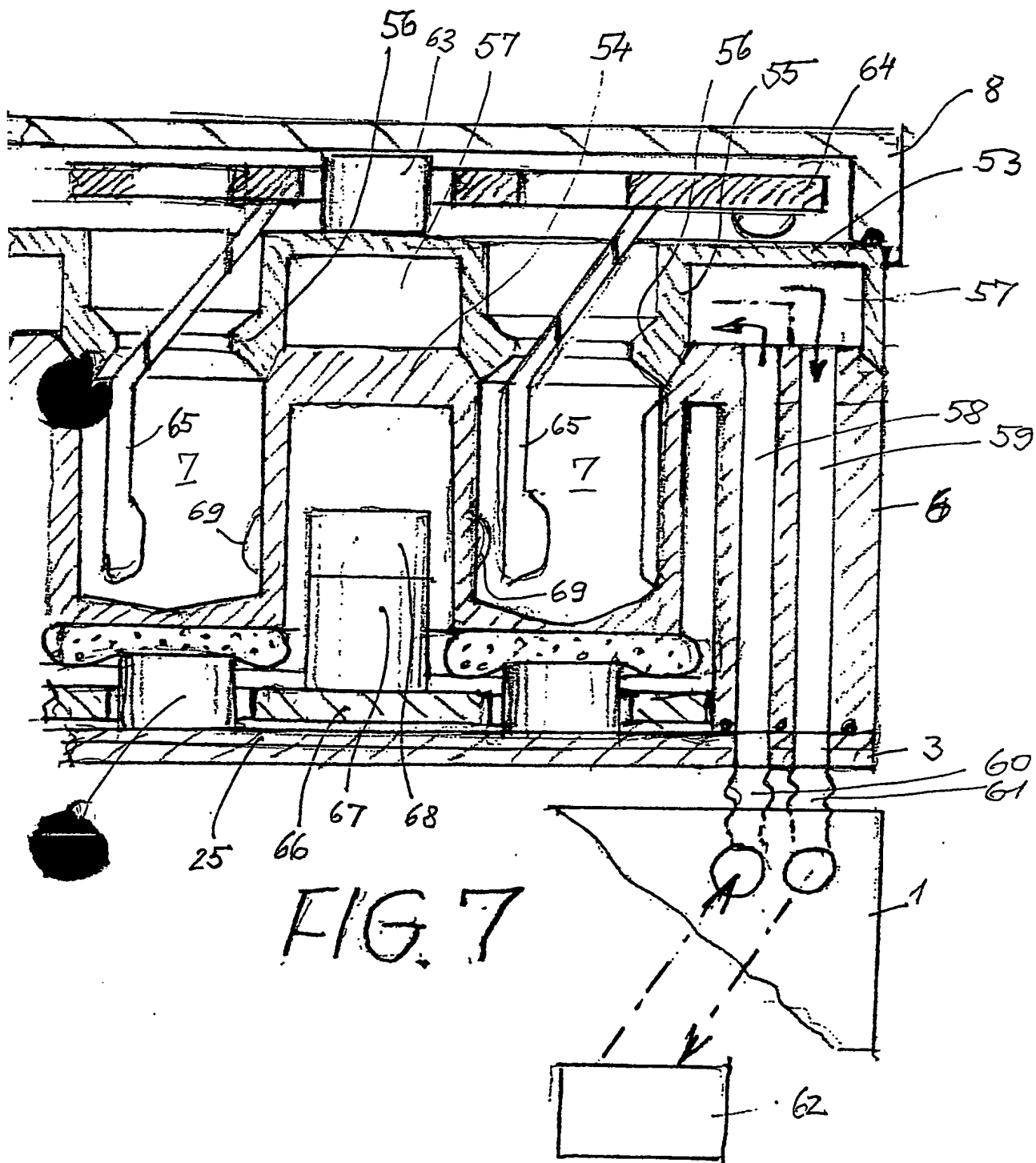


FIG. 6



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.